

# EUROPSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE NEONATALNOG SINDROMA RESPIRATORNOG DISTRESA

## EUROPEAN CONSENSUS GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

*Međunarodne smjernice koje je sastavila grupa europskih eksperata: Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Valls-i-Soler A, Halliday H. U suradnji s Radnom grupom za prematuritet Svjetske Udruge Perinatalne Medicine, koju podupire Europska Udruga Perinatalne medicine. Iz »J Perinat Med 2007;35:175–186«. Prevela doc. dr. Emilja Juretić*

*Pregled*

**Ključne riječi:** kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima, praksa temeljena na dokazima, mehanička ventilacija, primjena dodatnog kisika, otvoreni arterijski duktus, sindrom respiratornog distresa, terapija surfaktantom, termoregulacija

**SAŽETAK.** Unatoč postignutom napretku u perinatalnom liječenju novorođenčakog sindroma respiratornog distresa (RDS), još uvijek postoje različiti stavovi. Europski tim stručnjaka neonatologa je, nakon kritičkog pregleda svih suvremenih dokaza, usuglasio smjernice 2007. godine. Postoje jaki dokazi o ulozi antenatalnih kortikosteroida u prevenciji RDS-a, ali nije sigurno je li višekratno davanje bez štetnih posljedica. Mnogi postupci u svrhu stabilizacije nedonoščeta po rođenju, kao primjena kisika te ventilacija pozitivnim tlakom, nisu zasnovani na dokazima i mogu ponekad biti štetni. Primjena egzogenog surfaktanta je od najveće važnosti u liječenju RDS-a, ali još uvijek nije jasno koji je preparat najbolji, koja je optimalna doza i vrijeme primjene za pojedinu dob trudnoće. Mehanička ventilacija može biti presudna za preživljenje, ali isto tako oštećuje pluća i stoga treba razviti protokole kako bi se izbjegla mehanička ventilacija, kada je to moguće, a primijenio kontinuirani pozitivni tlak preko nosa. Kako bi se novorođenčadi s RDS-om osigurao što bolji ishod, važne su potporne mjere kao što je održavanje tjelesne temperature, ravnoteža tekućina, adekvatna prehrana, liječenje arterijskog duktusa i potpora cirkulacije kako bi se krvni tlak održavao u normalnim granicama.

*Review*

**Key words:** Continuous positive airways pressure, evidence based practice, mechanical ventilation, oxygen supplementation, patent ductus arteriosus, respiratory distress syndrome, surfactant therapy, thermoregulation

**SUMMARY.** Despite recent advances in the perinatal management of neonatal respiratory distress syndrome (RDS), controversies still exist. We report the recommendations of a European panel of expert neonatologists who developed consensus guidelines after critical examination of the most up-to-date evidence in 2007. Strong evidence exists for the role of antenatal steroids in RDS prevention, but it is not clear if repeated courses are safe. Many practices involved in pre-term neonatal stabilization at birth are not evidence based, including oxygen administration and positive pressure lung inflation, and they may at times be harmful. Surfactant replacement therapy is crucial in management of RDS but the best preparation, optimal dose and timing of administration at different gestations is not always clear. Respiratory support in the form of mechanical ventilation may also be life saving but can cause lung injury, and protocols should be directed to avoiding mechanical ventilation where possible by using nasal continuous positive airways pressure. For babies with RDS to have the best outcome, it is essential that they have optimal supportive care, including maintenance of a normal body temperature, proper fluid management, good nutritional support, management of the ductus arteriosus and support of the circulation to maintain adequate blood pressure.

## Uvod

Respiratorni je distres (RDS) stanje plućne insuficijencije koje u normalnom tijeku započinje pri rođenju ili kratko nakon toga i pojačava se kroz prva dva dana života. Ako se ne liječi može nastupiti smrt zbog progresivne hipoksije i zatajenja disanja. U preživjelih oporavak nastupa između 2. i 4. dana. RDS nastaje zbog nedostatka alveolarnog surfaktanta, uz strukturnu nezrelost pluća i javlja se uglavnom u nedonoščadi. Klinički se RDS manifestira ranim respiratornim distresom koji uključuje cijanozu, stenjanje, uvlačenje interkostalnih prostora i sternuma te tahipneju. Može se razviti zatajenje disanja na koje ukazuje plinska analiza krvi. Dijagnozu potvrđuje rtg. snimka na kojoj se vide mlječna

pluća i zračni bronhogram. Prema definiciji »Neonatalne mreže Vermont Oxford«, uz klasični nalaz rtg. pluća, potrebno je da bude  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  ( $< 6,6 \text{ kPa}$ ) ili centralna cijanoza pri udisanju zraka ili potreba za dodatnim kisikom kako bi se  $\text{PaO}_2$  održao  $> 50 \text{ mmHg}$  ( $> 6,6 \text{ kPa}$ ).

Cilj je liječenja RDS-a osigurati postupke koji će maksimalno povećati broj preživjelih, uz što je moguće manje štetnih posljedica. U zadnjih su 40 godina mnoge strategije i terapije za prevenciju i liječenje RDS-a razvijane te iskušane u kliničkim pokusima, koji su analizirani u sistematskim pregledima. Ovaj dokument izvješćuje o nalazima ekspertne grupe iz Europe, koja je nakon kritičkog pregleda dostupnih dokaza usuglasila smjernice početkom 2007. godine.

Tablica 1. Stupnjevi preporuka i razine dokaza\*  
Table 1. Grades of recommendations and levels of evidence

Stupanj preporuke Grade of recommendation	Razina dokaza Level of evidence
A	Najmanje jedna kvalitetna meta-analiza randomiziranih kontroliranih studija (RC) ili jedna kvalitetna dovoljno velika RC-studija At least one high-quality meta-analysis of randomized controlled trials (RCT) or a sufficiently powered high quality RCT directly applicable to three target population
B	Druge meta-analize RC-studija ili visoko kvalitetan sistematski pregled nerandomiziranih studija ili RC-studija manjeg opsega, ali s velikom vjerojatnošću da je povezanost uzročna. Other meta-analyses of RCTs or a high quality systematic review of case-control studies or a low grade RCT but with a high probability that the relationship is causal
C	Dobro provedena nerandomizirana ili kohortna studija s niskim rizikom utjecaja drugih čimbenika A well conducted case-control or cohort study with a low risk of confounding or bias
D	Dokaz iz pojedinačnih slučajeva, prikaza slučajeva ili ekspertno mišljenje Evidence from case series, case reports or expert opinion

\* Modificirano iz priručnika SIGN za razvijanje smjernica [www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/)

Razine dokaza i jačine preporuka su prikazane u *tablici 1*.

## Prenatalni postupak

Liječenje RDS-a bi trebalo započeti prije poroda i uključivati pedijatre kao dio perinatalnog tima. Nedonoščad ugrožena RDS-om bi trebala biti rođena u centrima gdje postoje mogućnosti i vještine za stabilizaciju i respiratornu potporu, koja uključuje intubaciju i mehaničku ventilaciju. Obično prethode naznake prijetjećeg prijevremenog poroda i dovoljno je vremena za intervencije, uključujući i *in utero* (majčin) transport. Prijevremeni se porod može odgoditi primjenom antibiotika u slučajevima prijevremenog prsnuća plodovih ovoja<sup>55</sup> i kratkotrajnom primjenom tokolitika<sup>5,57,58,77</sup> kako bi se organizirao transport u perinatalni centar i osigurao učinak kortikosteroida. Kortikosteroidi se daju majci kako bi se smanjio mortalitet (relativni rizik RR 0,69; 95% interval pouzdanosti CI 0,58–0,81; potreban broj liječenih NNT 20), a primjena jednog slijeda prenatalnih kortikosteroida ne povezuje se sa štetnim učincima na majku i plod. Betametazon ima prednost, jer se u usporedbi s deksametazonom povezuje s manjim rizikom za razvoj cistične periventrikularne leukomalacije.<sup>9,51</sup> Preporuka je intramuskularno dati dvije doze od po 12 mg u razmaku od 24 sata.<sup>80</sup> Prenatalnu se terapiju kortikosteroidima preporuča dati kod prijetjećeg prijevremenog poroda u svim trudnoćama <35 tjedana. Iako klinički pokusi s prenatalnim kortikosteroidima nisu pokazali statistički značajno smanjenje RDS-a u nedonoščadi <28 tjedana trudnoće, može se pretpostaviti da je to zbog nedovoljnog broja vrlo nezrele nedonoš-

čadi koja su bila uključena u originalne studije.<sup>80</sup> Poboljšani neurološki ishod je pokazan i u najmanje nedonoščadi.<sup>10,80</sup> Optimalni razmak između liječenja i poroda je više od 24 sata i manje od 7 dana od početka davanja kortikosteroida.<sup>80</sup>

Nastavlja se rasprava o ponavljanju prenatalnog davanja kortikosteroida. Iako od druge kure kortikosteroida, kada porod nije nastupio u optimalnom vremenu, može biti kliničke koristi u smislu smanjenja RDS-a,<sup>25</sup> rezultati dugoročnog praćenja nisu dostupni. U istraživanjima na životinjama su se nakon ponavljanog prenatalnog davanja kortikosteroida pokazale promjene mijelinizacije u mozgu,<sup>47,113</sup> a u velikim kohortnim studijama je opseg glave novorođenčadi bio manji nakon višestrukog izlaganja prenatalnim kortikosteroidima.<sup>36</sup> Najnoviji Cochrane-sistematski pregled ne preporuča rutinsko ponavljanje prenatalnih kortikosteroida.<sup>24</sup>

## Preporuke

1. Kliničari bi trebali primijeniti jedan slijed prenatalnog betametazona u svih žena s očekivanim prijevremenim porodom (prije 35. tjedna trudnoće), uključujući prijeteci prijevremeni porod, prepartalnu hemoragiju, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja ili bilo koje stanje koje zahtijeva elektivni porod, jer je takvo liječenje povezano sa značajnim smanjenjem RDS-a, mortaliteta, intraventrikularnog krvarenja i nekrotizirajućeg enterokolitisa (A).
2. Eritromicin 500 mg svakih 6 sati bi trebalo dati majkama s prenaturnim prijevremenim prsnućem plodovih ovoja, jer to smanjuje rizik prijevremenog poroda (A).
3. Tokoliza nije opravdana u prijevremenom porodu, jer nema jasnih dokaza da poboljšava ishod. Međutim, kliničari mogu primijeniti kratkotrajnu tokolizu kako bi se stiglo prenatalno dati kortikosteroide i/ili organizirao *transport in utero* u perinatalni centar (A).
4. Iako može biti koristi u smislu smanjenja RDS-a od drugog slijeda kortikosteroida, ako porod nije nastupio kako je bilo očekivano, drugih klinički značajnih koristi nije utvrđeno i ne mogu se dati čvrste preporuke (A).

## Stabilizacija u rađaonici

Novorođenčad s nedostatkom surfaktanta imaju poteškoća u postizanju funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća i održavanju alveola otvorenima. Tradicionalno se mnoga novorođenčad oživljava primjenom ventilacije balonom preko maske uz 100% kisik,<sup>49</sup> a zatim slijedi rana intubacija zbog profilaktične primjene surfaktanta i potom ručna ventilacija 100% kisikom. Sada postoje dokazi da je 100% kisik povezan s povećanim mortalitetom u terminske i blizu terminske novorođenčadi.<sup>84</sup> Čisti kisik također može biti štetan za nedonoščad,<sup>67,106</sup> opaženo je smanjenje cerebralnog protoka za 20% u dobi od dva sata po rođenju i lošiji alveolarno/

arterijski gradijent kisika u djece oživljavane kisikom u odnosu na djecu oživljavanu zrakom.<sup>67</sup> Uz to, sve je jasnije da nekontrolirani respiratorni volumeni, bilo da su preveliki ili premali, također mogu oštećivati nezrelo pluće.<sup>14,50</sup> Sve je šira primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka (CPAP) odmah po rođenju iako se za sada ne zna smanjuje li se time potreba za naknadnom primjenom surfaktanta ili mehaničkom ventilacijom.<sup>33,41</sup> Pulsna oksimetrija odmah po porodu daje za vrijeme oživljavanja korisne informacije o srčanoj akciji i pomaže da se izbjegne hiperoksija.<sup>52</sup> Za vrijeme perioda adaptacije saturacija kisikom bi se kroz prvih 5 minuta trebala postepeno povećavati od 60 do 90%.<sup>52</sup> Oksimetrijom se mogu ustanoviti odstupanja zbog kojih je koncentraciju kisika potrebno prilagoditi. Dokazi iz kliničkih studija o reanimaciji nedonoščadi su ograničeni i stoga slabije podupiru preporuke.

#### Preporuke

1. U oživljavanju treba primijeniti najnižu koncentraciju kisika, uz adekvatnu srčanu akciju ( $>100/\text{min}$ ), jer se time smanjuje cerebralna vazokonstrikcija **(B)** i možda smanjuje mortalitet **(B)**.
2. Oživljavanje treba započeti CPAP-om od najmanje 5–6 cm vode, preko maske ili nazalnih nastavaka, da se stabiliziraju dišni putovi i uspostavi funkcionalni rezidualni kapacitet **(D)**.
3. Ako je u reanimaciji potrebno ventilirati pozitivnim tlakom, treba nastojati izbjeći prevelike respiratorne volumene koristeći uređaje koji mjere ili ograničavaju maksimalni inspiratorni tlak, jer se tako može smanjiti oštećivanje pluća **(D)**.
4. Intubirati bi trebalo djecu koja se ne oporavljaju na ventilaciju pozitivnim tlakom preko maske ili kojoj treba dati surfaktant **(D)**.
5. Pulsna oksimetrija se u reanimaciji može koristiti u određivanju koncentracije kisika, kako bi se izbjegla hiperoksija. Pri tome treba paziti da je normalna saturacija u vremenu prilagođavanja po rođenju između 50–80% **(D)**.

## Terapija surfaktantom

Terapija surfaktantom je zadnja dva desetljeća revolucionirala respiratorno liječenje. Mnogi su aspekti njegove upotrebe prokušani u multicentričnim randomiziranim kontroliranim istraživanjima, od kojih su mnoga uključena u meta-analize. Jasno se zna da terapija surfaktantom, bilo da se novorođenčadi daje profilaktično<sup>96</sup> ili u razvijenoj bolesti,<sup>97</sup> s rizikom za nastanak ili sa sličkom RDS-a, smanjuje opasnost pneumotoraksa i neonatalne smrti. Istraživanja su se fokusirala oko određivanja optimalne doze, najboljeg načina primjene i najboljeg preparata surfaktanta.

### Doza surfaktanta i ponavljanje surfaktanta

Iskusni neonatološki tim za reanimaciju i stabilizaciju je od presudne važnosti u primjeni surfaktanta. Potrebno je dati najmanje 100 mg/kg fosfolipida,<sup>112</sup> a neki

dokazi upućuju da je u liječenju razvijenog RDS-a bolje dati 200 mg/kg.<sup>78</sup> U većini se kliničkih istraživanja koristila instilacija bolusom ili prilično brza instilacija kroz jednu minutu i čini se da je na taj način bolja raspodjela surfaktanta.<sup>108</sup> Primjena za vrijeme mehaničke ventilacije bez dekonektiranja uz korištenje tubusa s dvostrukim lumenom je također učinkovita, jer se smanjuje mogućnost hipoksemije i bradikardije.<sup>108</sup> Jasno je da je terapija surfaktantom djelotvornija ako se provede na početku RDS-a.<sup>99</sup> Profilaksa surfaktantom u nedonoščadi  $<31$  tjedan trudnoće smanjuje mortalitet (RR 0,61; 95% CI 0,48 – 0,77; NNT 50) i nastanak pneumotoraksa (RR 0,62; 95% CI 0,42 – 0,89; NNT 50) u usporedbi s kasnom primjenom surfaktanta, ali to također znači da se neka djeca nepotrebno intubiraju i dobivaju surfaktant.<sup>99</sup> Ova su istraživanja rađena u vrijeme kada su se prenatalni kortikosteroidi rijetko davali i zbog toga se čini opravdanim nižu dob trudnoće preporučiti za rutinsko profilaktično davanje surfaktanta, možda  $<27$  tjedna. Postoje pokušaji predviđanja razvoja RDS-a u pojedinog djeteta preko testa stabilnih mikromjehurića, kako bi se izbjegle nepotrebne intubacije, ali ta praksa nije u široj primjeni.<sup>34</sup> Cilj je što je moguće ranije liječiti svu novorođenčad s rizikom nastanka RDS-a, a to znači da bi nedonoščad s vrlo velikim rizikom trebala dobiti surfaktant profilaktično u rađaonici, prije nego se bolest počne razvijati. U nedonoščadi, u koje je potrebno primijeniti surfaktant, moguće je izbjeći mehaničku ventilaciju koristeći »INSURE« metodu (intubirati – surfaktant – ekstubirati – CPAP) kojom se, prema randomiziranim studijama, smanjuje potreba za mehaničkom ventilacijom.<sup>102</sup> Što se ranije u tijeku RDS-a primijeni surfaktant, veći su izgledi da se izbjegne ventilacija.<sup>111</sup>

Neko vrijeme nakon prvog davanja može biti potrebno ponoviti surfaktant. Prema randomiziranim studijama izgleda da su dvije doze učinkovitije od jedne,<sup>95</sup> a istraživanje s *poractant alfa* je pokazalo da i tri doze u usporedbi s jednom dozom smanjuju mortalitet (13% prema 21%) i pneumotoraks (9% prema 18%).<sup>100</sup> Dva su pristupa u ponavljanju doza, prvi je rigidan i preporuča ponavljanje nakon točno određenog vremena, a drugi je fleksibilan i dopušta pedijatru da odredi vrijeme. Taj je drugi pristup češći. Prema jednoj se studiji čini da se za ponavljanje surfaktanta mogu primijeniti strožiji kriteriji (viši prag), što smanjuje potrebu za dodatnom primjenom, a ne utječe loše na ishod,<sup>53</sup> a postoje i farmakokinetički podatci koji podupiru taj pristup.<sup>112</sup> Primjena surfaktanta nakon prvog tjedna života ima kratkotrajni učinak bez utjecaja na dugoročni ishod.<sup>76</sup>

### Preparati surfaktanta

Nekoliko je različitih tipova preparata surfaktanta koji su odobreni za primjenu u novorođenčadi s RDS-om: to je sintetski (bez proteina) i prirodni (proizveden iz pluća životinja) surfaktant (tablica 2). U istraživanjima je uspoređivan *colfosceril palmitat* s *calfactantom* i *beractantom*, kao i *pumactantom* i *poractantom alfa*. Prirodni su surfaktanti bolji od sintetskih preparata: meta-analize randomiziranih studija pokazuju znatno smanjenje pneu-

Tablica – Table 2. Preparati surfaktanta 2007. / Surfactant preparations 2007

Generičko ime	Komercijalno ime	Izvor	Proizvođač-država	Doza (volumen)
Pumactant	ALEC	sintetski	Velika Britanija	Više se ne proizvodi
Bovactant	Alveofact	goveđi	Njemačka	50 mg/kg (1,2 mL/kg)
BLES	BLES	goveđi	Kanada	135 mg/kg (5 mL/kg)
Poractant alfa	Curosurf	svinjski	Italija	100–200 mg/kg (1,25–2,5 mL/kg)
Colfosceril palmitat	Exosurf	sintetski	SAD	64 mg/kg (5 mL/kg)
Calfactant	Infasurf	goveđi	SAD	105 mL/kg (3 mL/kg)
Surfactant-TA	Surfacten	goveđi	Japan	100 mL/kg (3,3 mL/kg)
Lucinactant	Surfaxin	sintetski	SAD	Nije licenciran
Beractant	Survanta	goveđi	SAD	100 mL/kg (4 mL/kg)

motoraksa (RR 0,63; 95% CI 0,53 – 0,75; NNT 25) i mortaliteta (RR 0,86; 95% CI 0,76 – 0,98; NNT 50).<sup>98</sup> Prirodni su surfaktanti stoga lijek izbora. Studije koje su uspoređivale prirodne goveđe surfaktante calfactant i beractant nisu našle razlike ni u profilaktičnoj, niti u terapijskoj primjeni.<sup>15,16</sup> Usporedba svinjskog surfaktanta poractant alfa i goveđeg surfaktanta beractant u liječenju RDS-a je pokazala brže poboljšanje oksigenacije primjenom prvog, a trend u smanjenju mortaliteta primjenom oba surfaktanta.<sup>78,101</sup> Prednost je u preživljenju (RR 0,29; 95% CI 0,10 – 0,79; NNT 14) kada se koristi poractant alfa u dozi 200 mg/kg u odnosu na beractant u dozi 100 mg/kg kod razvijenog RDS-a.<sup>42</sup> Uspoređivan je novi sintetski surfaktant lucinactant s colfosceril-palmitatom i beractantom<sup>72</sup> pa *lucinactant* s poractantom alfa.<sup>92</sup> Taj surfaktant još nije odobren za liječenje RDS-a u novorođenčadi.

#### Preporuke

1. Djeca s RDS-o ili velikim rizikom za razvoj RDS-a trebala bi dobiti surfaktant, jer on smanjuje mortalitet i pneumotoraks (**A**).
2. Profilaksu (unutar 15 minuta od poroda) bi trebalo primijeniti u sve nedonoščadi <27 tjedana trudnoće. Profilaksu treba razmotriti u djece >26 tjedana, a <30 tjedana ako je intubacija potrebna u reanimaciji ili ako majka nije dobila kortikosteride (**A**).
3. Rano terapijski bi surfaktant trebalo dati djeci koja ga nisu dobila, a razvijaju sliku RDS-a, što se vidi po povećanoj koncentraciji kisika (**A**). Pojedine jedinice trebaju napraviti protokole kada intervenirati ako se RDS pogoršava (**D**).
4. Drugu, a ponekad i treću dozu surfaktanta bi trebalo primijeniti u liječenju RDS-a ako postoji potreba za kisikom i mehaničkom ventilacijom ili ako je potrebno preko 50% kisika uz CPAP od 6 cm, jer to smanjuje pneumotoraks i vjerojatno mortalitet (**A**).
5. Za djecu na CPAP-u drugu bi se dozu dalo ako trebaju mehaničku ventilaciju (**D**).
6. Prirodni surfaktanti imaju prednost pred sintetičkim u smanjenju pneumotoraksa i mortaliteta (**A**). Od prirodnih se surfaktanta goveđi beractant i calfactant čine jednako djelotvorni, ali poractant alfa

u dozi od 200 mg/kg u liječenju RDS-a ima bolje preživljenje u usporedbi s beractantom (**B**).

7. Kada je moguće, trajanje mehaničke ventilacije treba skratiti i ekstubirati odmah (ili rano) nakon davanja surfaktanta i prijeći na CPAP, ako je dijete inače stabilno (**B**).

#### Primjena kisika nakon stabilizacije

Trenutačno nema čvrstog dokaza o optimalnoj saturaciji kisikom za vrijeme akutnog liječenja RDS-a. Istraživanja kod zrelije novorođenčadi koja zahtijeva ožljavanje pokazuju da je oporavak brži ako se koristi zrak umjesto 100% kisik.<sup>82</sup> da je manje dokaza oksidativnog stresa<sup>110</sup> i da nema razlike u dugoročnom ishodu.<sup>106</sup> Podatci nakon novorođenačkog perioda sugeriraju da bi željena saturacija u prematurusa koji su na dodatnom kisiku trebala biti ispod 93% i ne prelaziti 95%, kako bi se spriječila retinopatija nedonoščadi (ROP) i bronhopulmonalna displazija (BPD).<sup>6,84</sup> Velike studije, koje su trebale istražiti potencijalni pozitivni učinak više saturacije kisikom na smanjenje progresije ROP-a, nisu pokazale poboljšani oftalmološki ishod, ali su djeca s višim kisikom imala više respiratornih problema i češće bila kronično ovisna o kisiku.<sup>64,105</sup> Čini se logičnim izbjeći preveliku izloženost kisiku u bilo koje vrijeme i nema razloga vjerovati da novorođenčad u prvim danima života tolerira hiperoksiju bolje nego kasnije. Postoje također podatci koji sugeriraju štetnost fluktuacija u saturaciji, jer se one povezuju s većom učestalošću ROP-a.<sup>20,26</sup> Nakon primjene prirodnog surfaktanta može nastupiti znatnija hiperoksija, a to je povezano s češćim intraventrikularnim krvarenjem I i II stupnja.<sup>21</sup>

Antioksidansi kao vitamin A i vitamin E pa enzim superoksidna dizmutaza su se primjenjivali u djece s rizikom razvoja BPD-a s namjerom smanjenja oštećenja pluća slobodnim radikalima kisika. Do sada je samo vitamin A pokazao rezultate u smislu umjerenog, ali statistički signifikantnog smanjenja BPD-a u djece koja su primala vitamin A intramuskularno u odnosu na kontrole.<sup>27</sup>

#### Preporuke

1. U djece koja su na dodatnom kisiku, saturaciju treba održavati ispod 95%, jer se tako smanjuje pojava ROP-a i BPD-a (**D**).



2. Nakon davanja surfaktanta treba izbjeći hiperoksiju brzim smanjenjem  $\text{FiO}_2$ , jer se inače ona povezuje s I. i II. stupnjem IVH (C).
3. Razmotri davanje vitamina A intramuskularno, jer se time smanjuje BPD, iako je potrebno dati tri injekcije tjedno kroz četiri tjedna (A).

## Uloga CPAP-a u liječenju RDS-a

Kontinuirani se pozitivni tlak u dišnim putovima često koristi kao zamjena za mehaničku ventilaciju u respiratornoj potpori novorođenčadi s RDS-om, unatoč manjku dokaza o učinkovitosti u toj primjeni iz nedavnih randomiziranih studija.<sup>104</sup> Mehanička ventilacija oštećuje nezrela pluća i trebalo bi je, ako je moguće, izbjegavati. CPAP smanjuje potrebu za reintubacijom ako se primijeni po ekstubaciji nakon mehaničke ventilacije, a da bi se to postiglo potreban je tlak od najmanje 5 cm vode.<sup>28</sup> Nema pouzdanih dokaza da primjena CPAP-a prevenira nedostatak surfaktanta, ali djeca s blagim RDS-om se često poboljšaju na CPAP-u bez da prime surfaktant.<sup>81</sup> Što je ranije CPAP primijenjen, veća je šansa da će se izbjeći mehanička ventilacija (RR 0,55; 95% CI 0,32–0,96; NNT 6).<sup>46</sup> Za sada nema dokaza o razlikama u dugoročnom ishodu s obzirom na korišteni aparat za nosni CPAP,<sup>63</sup> ali su istraživanja pokazala da su kratki binazalni nastavci bolji od jednog nastavka i da je reintubacija tada rjeđe potrebna (RR 0,59; 95% CI 0,41–0,85; NNT 5).<sup>29</sup> Nedavno su konstruirani aparati tipa *infant flow driver* koji mogu osigurati sinkroniziranu nazalnu ventilaciju. Manje su studije na djeci s apnejama pokazale da rezultati s potpornom nazalnom ventilacijom obećavaju.<sup>62</sup> Manja su ispitivanja na djeci s RDS-om pokazala smanjeni rad disanja na nazalnoj ventilaciji u usporedbi samo s CPAP-om,<sup>3</sup> ali nije bilo dugoročnijeg praćenja i potrebna su opsežnija istraživanja.

### Preporuke

1. Trebalo bi započeti CPAP u sve djece s rizikom RDS-a, kao što su ona s trajanjem trudnoće <30 tjedana koja nisu na mehaničkoj ventilaciji, dok se ne procijeni njihov klinički status (D).
2. Upotrebu CPAP-a uz ranu terapijsku primjenu surfaktanta trebalo bi razmotriti u sve novorođenčadi s RDS-om kako bi se smanjila potreba za mehaničkom ventilacijom (A).
3. Treba koristiti kratke binazalne nastavke, kao što su oni u sistemu *flow driver*, jer oni, u usporedbi s nastavkom u jednu nosnicu, smanjuju potrebu za intubacijom (C), a tlak od najmanje 6 cm vode smanjuje reintubaciju u prethodno ekstubirane djece (A).

## Strategije mehaničke ventilacije

Cilj je mehaničke ventilacije (MV) osigurati prihvatljive plinove u krvi uz minimalni rizik oštećenja pluća, hemodinamskih odstupanja i drugih štetnih događanja, kao što je neurološko oštećenje povezano s hipokapni-

jom. Prije nego je surfaktant bio dostupan, pokazano je da mehanička ventilacija smanjuje smrtnost od RDS-a.<sup>44</sup> MV se može provoditi kao intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom ili kao visoko frekventna oscilacijska ventilacija (HFOV).<sup>45</sup> Važno je da MV stabilizira pluća, nakon ulaska zraka, na optimalni volumen adekvatnim pozitivnim tlakom na kraju ekspirija (PEEP) ili kontinuiranim distendirajućim tlakom (CDP) na HFOV, kako bi pluća bila otvorena za vrijeme cijelog respiracijskog ciklusa. Liječenje se RDS-a mehaničkom ventilacijom može podijeliti u četiri faze: početno širenje alveola, stabilizacija, oporavak i odvajanje od aparata. Za širenje su alveola najvažniji PEEP i najviši inspiratorni tlak (PIP) ili CDP za HFOV. Stabilizaciju bi trebalo postići na strmom ekspiratornom kraku krivulje tlaka i volumena. Nakon što je stabilizirano na MV, novorođenče s RDS-om bi trebalo agresivno voditi prema ekstubaciji pod uvjetom da je klinički dobro i da su vrijednosti plinskih analiza zadovoljavajuće. Hipokapiju treba izbjegavati uvijek kada je to moguće, jer se ona povezuje s većom opasnošću BPD-a i periventrikularne leukomalacije.<sup>30,39</sup> Ekstubacija bi mogla biti uspješna i kod najmanje nedonoščadi onda kada je postignut srednji tlak u dišnim putovima 6–7 cm  $\text{H}_2\text{O}$  pri konvencionalnoj ventilaciji ili kada je CDP 8–9 cm  $\text{H}_2\text{O}$  pri HFOV. Nazalni CPAP primijenjen nakon ekstubacije smanjuje vjerojatnost ponovne intubacije (RR 0,62; 95% CI 0,49–0,77; NNT 6).<sup>28</sup>

Svi oblici mehaničke ventilacije potencijalno oštećuju pluća. Način da se smanji oštećenje pluća je da se ventilira optimalnim volumenom kojim se izbjegava prenapuhavanje ili atelektaza pluća. Prije se vjerovalo da se to najbolje postiže uz HFOV. Međutim, primjenom malih volumena u poštudnoj konvencionalnoj ventilaciji izgubile su se neke prednosti HFOV s obzirom na pojavnost BPD-a.<sup>17</sup> Strategije i tehnike su važnije od tipa ventilacije i treba primjenjivati onaj način ventilacije koji je najuspješniji u pojedinoj intenzivnoj jedinici.<sup>7,23,30</sup> HFOV može biti korisna kao krajnja terapija u novorođenčadi s teškom respiratornom insuficijencijom na IPPV.<sup>37</sup> Takva ventilacija smanjuje vjerojatnost pneumotoraksa (RR 0,73; 95% CI 0,55–0,96; NNT 6), ali postoji bojazan zbog veće mogućnosti intraventrikularnog krvarenja (RR 1,77; 95% CI 1,06–2,96; NNH 6) u nedonoščadi.<sup>13</sup> Učinak surfaktanta je u poboljšanju rastezljivosti i stoga volumena pluća. Treba misliti o prenapuhanosti pluća ako se stanje djeteta na MV nakon davanja surfaktanta pogoršava. Oštećenje pluća kratkoročno dovodi do pneumotoraksa ili intersticijalnog emfizema, a dugoročno do BPD-a.

Danas su dostupni noviji tipovi mehaničke ventilacije, koji koriste senzore protoka za točno registriranje početka spontanog udaha i mjerenje inspiratornog i ekspiratornog volumena plina. Većina je novih tipova ventilacije testirana u malim studijama. Kako bi se izbjeglo oštećenje pluća prevelikom distenzijom i kako bi epizode hipokapije bile što rjeđe, čini se korisnim primijeniti ventilaciju sa zadanim respiratornim volumenom, ali za sada još nema podataka iz studija s dugoročnim praćenjem, koji bi upućivali na rutinsku primjenu tog tipa

ventilacije.<sup>56,70</sup> Ventilacija koju pokreće pacijentov udah ili koja je sinkronizirana s pacijentom može skratiti trajanje ventilacije kod vrlo male nedonoščadi u periodu odvajanja od respiratora, ali nema sigurnih dokaza o dugoročnoj koristi takve ventilacije u smislu preživljenja ili smanjenja BPD-a.<sup>38</sup> U cilju ranijeg ekstubiranja toleriraju se više vrijednosti PaCO<sub>2</sub>, premda su podaci na kojima se bazira ovaj pristup nedostadni.<sup>114</sup> Terapija kafeinom može pospješiti ekstubaciju i smanjiti BPD, ali je dugoročnim praćenjem potrebno odrediti sigurnost te terapije.<sup>86</sup> S namjerom da se smanji nesrazmjerni perverzije i ventilacije, kao i da se smanji inflamacija u plućima, koristio se u nedonoščadi i inhalacijski dušikov oksid, ali za sada nema jasnih dokaza da to poboljšava ishod ili da smanjuje BPD.<sup>8,59,109</sup>

#### Preporuke

1. Mehaničku bi ventilaciju (MV) trebalo primijeniti u novorođenčadi s respiratornom insuficijencijom, jer to povećava preživljenje (A).
2. Svi tipovi mehaničke ventilacije mogu oštetiti pluća pa trajanje treba ograničiti na najmanji mogući rok i ekstubaciju pokušati čim postoje razumni izgledi za uspjeh (D).
3. Izbjegni hipokapniju kad god je to moguće, jer se ona povezuje s povećanim rizikom BPD-a i periventrikulske leukomalacije (B).
4. Nakon ekstubacije bi novorođenčad trebala biti na nazalnom CPAP-u, jer to smanjuje vjerojatnost reintubacije (A).

#### Profilaksa sepsa

Rana infekcija  $\beta$ -hemolitičkim streptokokom grupe B (BHSB) je najčešći uzrok teške infekcije u novorođenačkom periodu.<sup>18</sup> U žena za koje se zna da su kolonizirane BHSB-om je moguće smanjiti opasnost rane neonatalne sepsa primjenom intrapartalne antibiotske profilakse (RR 0,12; 95% CI 0,03–0,44; NNT 20).<sup>93</sup> Rana BHSB sepsa je relativno rijetka i događa se u 1:1000 poroda, ali će i do 30% bolesne nedonoščadi umrijeti, a preživjeli će u visokom postotku imati neurološka oštećenja, posebice nedonoščad s meningitisom. Nedonošenost, zajedno s ostalim rizičnim čimbenicima povećava vjerojatnost BHSB-a, a simptomi su rane BHSB pneumonije vrlo nalik na RDS. Iz tog je razloga postalo uobičajeno uzeti hemokulturu svoj nedonoščadi s RDS-om, kao i druge pretrage kojima se dokazuje sepsa, kao što su neutropenija, trombocitopenija i povišena vrijednost C-reaktivnog proteina. Liječenje antibioticima koji djeluju na BHSB treba započeti u sve djece s RDS-om dok se ne isključi sepsa, što je obično nakon 48 sati kada se dobije negativna hemokultura.

#### Preporuke

1. Novorođenčadi s RDS-om trebalo bi rutinski uzeti hemokulturu prije početka terapije intravenskim penicilinom ili ampicilinom (D). Tako bi se mogla

smanjiti smrtnost od rane BHSB-infekcije, iako nema dokaza iz randomiziranih kontroliranih studija koji podržavaju taj pristup.

#### Potporna njega

Da bi ishod novorođenčadi s RDS-om bio najbolji, važna je potporna njega, koja uključuje održavanje normalne tjelesne temperature, ravnotežu tekućina, dobru prehranu, tretiranje arterijskog duktusa i potporu cirkulacije, kako bi se održavao adekvatni krvni tlak.

#### Kontrola temperature

Tradicionalne mjere koje se koriste u održavanju tjelesne temperature terminske novorođenčadi su nedjelotvorne u nezrele novorođenčadi,<sup>22</sup> stoga se preporučuju dodatni načini ugrijavanja. Neposredno nakon rođenja treba poduzeti sve da se smanji gubitak topline i tako spriječi hipotermija, jer se time poboljšava preživljenje.<sup>89</sup> Hipotermiju se može spriječiti zamatanjem i brisanjem djeteta s prethodno ugrijanim pokrivačima, micanjem mokrih pokrivača, držanjem djeteta podalje od izvora hladnoće i uporabom autoreguliranih radijacijskih grijača.<sup>1</sup> Uporabom polietilenske vreće ili omota smanjuje se hipotermija za vrijeme njege u rađaonici i prijenosa u JINT u djece <28 tjedana, što bi moglo reducirati mortalitet, premda nije jasno kolika je uz ovaj način opasnost hipertermije, a nema ni dugoročnih studija.<sup>69</sup> Radijacijski bi se grijači zbog praktičnosti mogli koristiti u JINT, međutim, u usporedbi s inkubatorima, veći je neprimjetan gubitak tekućine, čak ako se i koriste pokrovi, pa je bolje njihovu uporabu svesti na minimum.<sup>35</sup> Ako se temperatura nedonoščadi u inkubatorima regulirano održava na 36°C smanjuje se neonatalni mortalitet.<sup>91</sup>

#### Preporuke

1. Aksilarnu temperaturu treba održavati u rasponu od 36,1 – 37°C, a abdominalnu kožnu temperaturu od 36 – 36,5°C<sup>4</sup> (C).

#### Ravnoteža tekućina i prehrana

Suvremeni dokazi iz randomiziranih kontroliranih studija su nedovoljni da se zaključi kako je regulacija tekućine i elektrolita od najveće važnosti u patogenezi RDS-a i BPD-a.<sup>65</sup> Smanjenje izvanstanične vode i natrija u prvim postnatalnim danima je vjerojatno fiziološko i svakodnevno vaganje je korisno u određivanju potrebe za tekućinom. Malo je dokaza u prilog tome da restrikcija unosa tekućine ima pozitivni učinak, iako povećani unos tekućine može biti štetan zbog povećane incidencije otvorenog arterijskog duktusa (PDA), BPD-a i nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEC).<sup>11</sup> Kod većine djece treba započeti s intravenskim unosom tekućine od 70–80 ml/kg/dan.<sup>87</sup> U početku treba ograničiti natrij i uvesti ga s početkom diureze.<sup>43</sup> Nema dokaza o korisnosti diuretika u RDS-u.<sup>19</sup>

Rana prehrana je važni dio sveobuhvatnog plana njege djeteta s RDS-om. U početku enteralno hranjenje

može biti nemoguće ili nepoželjno pa hranidbene tvari treba dati putem parenteralne prehrane (PN), kako bi se osigurala energija i aminokiseline te spriječila negativna ravnoteža i potaknuo rani rast povećanom sintezom proteina i retencijom dušika.<sup>2,79,90</sup> Tradicionalno su se nutrijenti uvodili polako, ali je nedavna studija pokazala da se pune hranidbene potrebe za glukozom, aminokiselinama i mastima mogu osigurati nedonoščadi od prvog sata po rođenju.<sup>48</sup> Rane su randomizirane studije ukazale da parenteralna prehrana poboljšava preživljenje za 40% u nedonoščadi s RDS-om dobi trudnoće 28–30 tjedana, a povezana je i s kraćom hospitalizacijom.<sup>40,68</sup> Da li je enteralna prehrana sigurna kada postoje hemodinamske smetnje, kao hipotenzija, PDA i terapija indometacinom, nije poznato, ali RDS sam po sebi nije kontraindikacija za hranjenje i mali volumeni majčina mlijeka se mogu dati pod uvjetom da je dijete klinički stabilno, čak ako je postavljen umbilikalni kateter.<sup>54</sup> Čim je to moguće treba započeti minimalno enteralno ili »trofičko« hranjenje koristeći majčino mlijeko, da se time ubrza maturacija i funkcija probavnog trakta, da se smanji intolerancija i vrijeme do punog enteralnog hranjenja, poveća prirast na težini i skрати hospitalizacija.<sup>12,66,71</sup> Prema Cochrane-pregledu, trofičkim se hranjenjem statistički ne povećava značajno rizik od NEC-a.<sup>107</sup>

#### Preporuke

1. Kod većine bi nedonoščadi, ako se njeguju u inkubatoru uz vlažnost zraka od 80%, trebalo započeti s intravenskom infuzijom od 70–80 mL/kg/dan (**D**).
2. U nedonoščadi bi trebalo unos tekućine i elektrolita planirati individualno, dozvoljavajući dnevni gubitak težine od 2,5 – 4% (ukupno 15%), radije nego prema fiksnom planu (**D**).
3. Unos bi natrija trebalo ograničiti u prvim danima života i započeti ga davati nastupom diureze, uz pažljivo praćenje ravnoteže tekućine i elektrolita (**B**).
4. Treba rano u PN uvesti proteine, kalorije i lipide, jer se time poboljšava preživljenje (**A**).
5. Minimalno enteralno hranjenje bi trebalo započeti u stabilne nedonoščadi s RDS-om, jer to skraćuje hospitalizaciju (**B**).

#### Održavanje krvnog tlaka

U nedonoščadi se arterijska hipotenzija povezuje s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Međutim, malo je dokaza u prilog tome da liječenje arterijske hipotenzije poboljšava klinički ishod. Nema podataka koji bi odredili koje bi to bile normalne prihvatljive vrijednosti krvnog tlaka,<sup>32,88</sup> ali se mnogi kliničari vode pravilom da bi srednji arterijski tlak trebalo održavati iznad vrijednosti koja odgovara gestacijskim tjednima. U nedonoščadi sistemski krvni tlak ne korelira usko sa srčanim minutnim volumenom,<sup>60</sup> a vjerojatno su u određivanju ishoda minutni volumen i perfuzija tkiva najvažniji. Srčani je minutni volumen tehnički teško

mjeriti ultrazvukom zbog postojanja duktalnih pretoka (shuntova). Normalna se perfuzija tkiva u nekoj mjeri može klinički prosuđivati po adekvatnoj diurezi i nedostatku značajnije metaboličke acidoze.

Za vrijeme akutne faze RDS-a hipotenzija je rijetko uvjetovana hipovolemijom pa bi nadoknadu volumena trebalo ograničiti na 10 – 20 mL/kg.<sup>75</sup> Primjena koloidnih otopina se povezuje s povećanim mortalitetom i ovisnošću o kisiku pa se preporučuju kristaloidi ako se sumnja na hipovolemiju.<sup>94</sup> Dopamin je u liječenju hipotenzije nedonoščadi bolji od dobutamina ako se gleda kratkoročni ishod,<sup>103</sup> ali je dobutamin racionalniji izbor ako je hipotenzija rezultat zatajenja miokarda. Hidrokortizon se također može koristiti u liječenju hipotenzije kada zakažu konvencionalni lijekovi,<sup>73</sup> ali je moguć veći rizik perforacije crijeva, posebice ako se istovremeno primjenjuje indometacin.

#### Preporuke

1. Preporuča se liječenje arterijske hipotenzije ako je ona praćena simptomima slabe perfuzije tkiva (**C**).
2. Ako je moguće, napraviti procjenu sistemske hemodinamike doplerom, da bi se odredili mehanizmi odgovorni za hipotenziju i usmjerilo liječenje (**D**).
3. U nedostatku ultrazvučne pretrage srca, nadoknadu volumena s 10 mL/kg fiziološke otopine trebalo bi koristiti kao prvu mjeru liječenja hipotenzije, da se isključi hipovolemija (**D**).
4. Ako ekspanzija volumena ne popravi zadovoljavajuće krvni tlak, treba primijeniti dopamin (2 – 20 µg/kg/min), radije nego dobutamin (**B**).
5. Infuziju dobutamina (5 – 10 µg/kg/min) ili adrenalina (0,01 – 1 µg/kg/min) može se dodatno primijeniti ako maksimalna doza dopamina ne popravi zadovoljavajuće krvni tlak (**D**).
6. Hidrokortizon (1 mg/kg/svakih 8 sati) bi trebalo primijeniti u slučajevima refraktorne hipotenzije, kada konvencionalna terapija zakaže (**B**).

#### Liječenje perzistentnog arterijskog duktusa

Perzistentni arterijski duktus (PDA) može uzrokovati kliničke probleme kod male nedonoščadi s RDS-om. Profilaktično davanje indometacina smanjuje PDA i IVH, ali nema razlike u dugoročnom ishodu.<sup>61,85</sup> Alternativno bi se, kada postoje rani znaci PDA kao što je hipotenzija ili veliki pulsni tlak, mogli koristiti indometacin ili ibuprofen. Učinkovitost je indometacina i ibuprofena jednaka u liječenju postojećeg PDA, iako ibuprofen ima manje bubrežnih nuspojava.<sup>74</sup> Za sada nema dovoljno dokaza o boljem kratkoročnom ili dugoročnom ishodu ako se PDA liječi bilo indometacinom ili ibuprofenom, bilo kirurški. Farmakološko ili kirurško liječenje presimptomatskog ili simptomatskog PDA se mora bazirati na individualnoj procjeni kliničkih znakova i ehokardiografskog nalaza, koji ukazuju na lošu toleranciju PDA.



### Preporuke

1. Profilaksa indometacinom smanjuje PDA i teške oblike IVH, ali nema dokaza o razlici u dugoročnom ishodu, stoga se ne mogu dati čvrste preporuke (A).
2. Ako se odluči pokušati terapijski zatvoriti PDA, tada indometacin i ibuprofen imaju jednaku učinkovitost (B).

### Sažetak preporuka

Nedonoščad s rizikom razvoja RDS-a bi trebalo poroditi u centrima gdje se može pružiti adekvatna njega, uključujući i mehaničku ventilaciju. Ako je moguće trebalo bi odgoditi porod, da se postigne maksimalna korist od prenatalne terapije kortikosteroidima. Po rođenju, ako je moguće, treba reanimirati nježno, izbjegavajući velike respiratorne volumene i izlaganje 100% kisiku, pod uvjetom da postoji adekvatno poboljšanje srčane akcije (>100/min). Kod iznimno nezrele novorođenčadi treba razmotriti intubaciju u rađaonici, radi profilaktične primjene surfaktanta. Kod zrelije nedonoščadi treba rano primijeniti CPAP, a ako se pojave znaci RDS-a treba rano primijeniti terapijski surfaktant. Trebali bi koristiti prirodne surfaktante i to što je moguće ranije u tijeku RDS-a. Zrelja se nedonoščad, po davanju surfaktanta, često mogu odmah ekstubirati i staviti na CPAP, ali je to potrebno individualno procijeniti. Djecu koja zahtijevaju mehaničku ventilaciju treba nastojati ventilirati što je kraće moguće i pri ventilaciji izbjegavati hiperoksiju i hipokapniju. Ako se RDS ne popravlja, mogu biti potrebne ponovljene doze surfaktanta. Nakon ekstubacije bi trebalo koristiti CPAP dok nije očito da su djeca stabilna.

Za vrijeme liječenja RDS-a jednako je važna potpora njega. Antibiotike treba primijeniti dok nije isključena sepsa. Tjelesnu temperaturu treba cijelo vrijeme održavati u normalnom rasponu, a prehranu i ravnotežu tekućine treba održavati najprije preko parenteralne prehrane. Treba regularno monitorirati krvni tlak, nastojeći održati normalnom perfuziju tkiva, ako je potrebno koristiti inotropne lijekove i razmotriti je li indicirano farmakološko zatvaranje arterijskog duktusa.

### Literatura

1. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 13: Neonatal Resuscitation Guidelines. *Circulation*. 2005; 112:IV–188–95.
2. Adamkin DH, McClellan RE Jr, Desai NS, McCulloch KM, Marchildon MB. Comparison of two neonatal intravenous amino acid formulations in preterm infants: a multicenter study. *J Perinatol* 1991;11:375–82.
3. Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol* 2006;41(9): 875–81.

4. American Academy of Pediatrics/American College of Obstetrics and Gynecology. Guidelines for Perinatal Care. 5th ed. 2002. ISBN: 0-915473-89-5.
5. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P et al. Betamimetics for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004352.
6. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349(10):959–67.
7. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002;7(5): 353–60.
8. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD000509.
9. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999; 341:1190–6.
10. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:877–84.
11. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3): CD000503.
12. Berseth CL, Nurdyke CK, Valdes MG, Furlow BL, Go VL. Responses of gastrointestinal peptides and motor activity to milk and water feedings in preterm and term infants. *Pediatr Res* 1992;31:587–90.
13. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000438.
14. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997;42(3):348–55.
15. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT et al. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100(1):31–8.
16. Bloom BT, Clark RH, Infasurf Survanta Clinical Trial Group. Comparison of Infasurf (calfactant) and Survanta (beractant) in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005;116:392–9.
17. Bollen CW, Uiterwaal C, Van Vught AJ. Cumulative meta analysis of high frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 1150–55.
18. Boyer KM, Gotoff SP. Antimicrobial prophylaxis of neonatal group B streptococcal sepsis. *Clin Perinatol*. 1988;15:831–50.
19. Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2): CD001454.
20. Chow LC, Wright KW, Sola A, Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003;111(2):339–45.
21. Collaborative European Multicentre Study Group. Factors influencing the clinical response to surfactant replacement



therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1991;150:433–9.

22. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659–71.

23. Courtney S, Durand D, Asselin J, et al. Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347(9):643–52.

24. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003935.

25. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1913–9.

26. Cunningham S, Fleck BW, Elton RA, McIntosh N. Transcutaneous oxygen levels in retinopathy of prematurity. *Lancet* 1995;346(8988):1464–5.

27. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD000501.

28. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000143.

29. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002977.

30. Ehlert CA, Truog WE, Thibeault DW et al. II. Hyperoxia and tidal volume: independent and combined effects on neonatal pulmonary inflammation. *Biol Neonate* 2006; 90(2):89–97.

31. Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L et al. Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2002;38(6):560–2.

32. Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(3):174–81.

33. Finer NN, Carlo WA, Duara S et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics* 2004;114(3):651–7.

34. Fiori HH, Fritscher CC, Fiori RM. Selective surfactant prophylaxis in preterm infants born at – or <31 weeks' gestation using the stable microbubble test in gastric aspirates. *J Perinat Med* 2006;34(1):66–70.

35. Flenady VJ, Woodgate PG. Radiant warmers versus incubators for regulating body temperature in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000435.

36. French NP, Hagan R, Evans SF et al. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(1 Pt 1):114–21.

37. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA et al. The PRO-VO multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1996;98:1044–57.

38. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000456.

39. Greisen G, Vannucci RC. Is periventricular leucomalacia a result of hypoxic-ischaemic injury? Hypocapnia and the preterm brain. *Biol Neonate* 2001;79:194–200.

40. Gunn T, Reaman G, Outerbridge F, Colle E. Peripheral total parenteral nutrition for premature infants with respiratory distress syndrome: a controlled study. *J Pediatr* 1978;92:608–13.

41. Halamek LP, Morley C. Continuous positive airway pressure during neonatal resuscitation. *Clin Perinatol* 2006;33(1):83–98.

42. Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate*. 2005;87(4):317–22. Epub 2005 Jun 1.

43. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Randomized controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25–30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(1):F24–8.

44. Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002770.

45. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000104.

46. Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002975.

47. Huang WL, Harper CG, Evans SF, et al. Repeated prenatal corticosteroid administration delays myelination of the corpus callosum in fetal sheep. *Int J Dev Neurosci* 2001;19(4):415–25.

48. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanieddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parenteral nutrition in low birth-weight infants. *J Perinatol* 2004;24:482–6.

49. International Guidelines for Neonatal Resuscitation. An excerpt from the guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: International consensus on science. *Pediatrics* 2000;106:e29.

50. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53(1):81–94.

51. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):878–81.

52. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr* 2006;148(5):585–9.

53. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000;106:282–8.

54. Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001970.

55. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001058.

56. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(3):240–5.

57. King J, Flenady V, Cole S, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001992.
58. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
59. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006;355(4):354–64.
60. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996;129(4):506–12.
61. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6(1):63–73.
62. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002272.
63. Liptsen E, Aghai ZH, Pyon KH, et al. Work of breathing during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: a comparison of bubble versus variable-flow devices. *J Perinatol* 2005;25(7):453–8.
64. Lloyd J, Askie L, Smith J, et al. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003482.
65. Lorenz JM. Fluid and electrolyte therapy and chronic lung disease. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(2):152–6.
66. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Gren A. Gut hormones and «minimal enteral feeding». *Acta Paediatr Scand* 1986;75:719–23.
67. Lundstrom KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73(2):F81–6.
68. Mayer-Mileur L, Chan G. Nutritional support of very-low-birth-weight infants requiring prolonged assisted ventilation. *Am J Dis Child* 1986;140:929–32.
69. McCall EM, Alderdice FA, Halliday HL et al. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD004210.
70. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003666.
71. McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F20–33.
72. Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E et al. International surfaxin collaborative study group. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics* 2005;115(4):1018–29.
73. Ng PC, Lee CH, Bnur FL et al. A double-blind, randomized, controlled study of a «stress dose» of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117(2):367–75.
74. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003481.
75. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002055.
76. Pandit PB, Dunn MS, Kelly EN et al. Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease. *Pediatrics* 1995;95(6):851–4.
77. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004452.
78. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR et al. North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol* 2004;21(3):109–19.
79. Rivera A Jr, Bell EF, Bier MA. Effect of intravenous amino acids and protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatric Res* 1993;33:106–11.
80. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
81. Sandri F, Ancora G, Lanzoni A et al. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28–31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(5):F394–8.
82. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics* 1998;102(1):e1.
83. Saugstad OD. Oxygen for newborns: how much is too much? *J Perinatol* 2005;25 Suppl 2:S45–9.
84. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate* 2005;87:27–34.
85. Schmidt B, Davis P, Moddemann D et al. Trial of indomethacin prophylaxis in preterms investigators. Longterm effects of indomethacin prophylaxis in extremely low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344(26):1966–72.
86. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112–21.
87. Shaffer SG, Weismann DN. Fluid requirements in the preterm infant. *Clin Perinatol* 1992;19(1):233–50.
88. Short BL, Van Meurs K, Evans JR, Cardiology Group. Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:S34–9.
89. Silverman WA, Ferting JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958;22:876–86.
90. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD005256.
91. Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36.8 C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001074.
92. Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A et al. Surfaxin therapy against respiratory distress syndrome collaborative group: a multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005;115(4):1030–8.
93. Smaill F. Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000115.
94. So KW, Fok TF, Ng PC et al. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(1):F43–6.
95. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000141.
96. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000511.

97. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001149.
98. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD000144.
99. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD000510.
100. Speer CP, Robertson B, Curstedt T et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. Pediatrics 1992;89:13–20.
101. Speer CP, Gefeller O, Groneck P et al. Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;72(1):F8–13.
102. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation versus selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD003063.
103. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD001242.
104. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD001243.
105. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics 2000;105(2):295–310.
106. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP et al. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD002273.
107. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feeding for parenterally fed infants Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD000504.
108. Valls-i-Soler A, Fernandez-Ruanova B, Lopez-Heredia y Goya J et al. A randomized comparison of surfactant dosing via a dual-lumen endotracheal tube in respiratory distress syndrome. The Spanish Surfactant Collaborative Group. Pediatrics 1998 Apr;101(4):E4.
109. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. N Engl J Med 2005;353(1):13–22.
110. Vento M, Asensi M, Sastre J, Lloret A, Garcia-Sala F, Vina J. Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. J Pediatr 2003;142(3):240–6.
111. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of -30 weeks' gestation. Pediatrics 1999;103(2):e24.
112. Verlato G, Cogo PE, Benetti E, Gomirato S, Gucciardi A, Carnielli VP. Kinetics of surfactant in respiratory diseases of the newborn infant. J Matern Fetal Neonatal Med 2004;16 Suppl 2:21–4.
113. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;83(2):F154–7.
114. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD002061.

Članak primljen: 5. 05. 2009.; prihvaćen: 25. 07. 2009.

Prevela: Doc. dr. Emilja Juretić, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a, Petrova 13, 10000 Zagreb



## VIJESTI NEWS

### 22<sup>nd</sup> EUROPEAN CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE

Granada, Spain, May 26–29 2010

**Lokalni organizacijski odbor:** Francisco Montoya, president; Julio Romero, associate president; S. Mansanares, J. A. Hurtado, vicepresidents; Alberto Puertas, secretary general.

**Pretkongresni tečajevi:** I. ER in obstetrics; II. Resuscitation in neonatology; III. Cesarean section and operative deliveries; IV. Nutrition in maternal, fetal and neonatal medicine; V. Fetal surveillance in pregnancy and labour; VI. Mechanical ventilation in the newborn; VII. Fetal and neonatal brain ultrasound.

**Pozvani predavači.** Preko 200 stručnjaka iz Europe i svijeta.

**Teme kongresa:** 54 naslova iz fetalne medicine, opstetricije i neonatologije.

**Teme za abstrakte.** Etika u perinatalnoj medicini • Genetika u perinatalnoj medicini • Prenatalna dijagnoza i fetalna terapija • Ultrazvuk i dopler u perinatalnoj medicini • Temeljne znanosti • Metode probira • Fetalna i maternalna fiziologija • Perinatalna morfologija • Dojenje • Prehrana i metabolizam u majke i djeteta • Metaboličke bolesti u novorođenčeta • Prijevremeni porod • Infekcije u trudnoći i novorođenče • Porod i rađanje • Bolesti majke • Primaljstvo i perinatalna medicina • Neonatološke sestre i perinatalna medicina • Oživljavanje novorođenčeta

**Kotizacija.** 550 €; sestre i primalje 250 €; specijalizanti 300 €; sudionici zemalja u razvoju 250 €; pretkongresni tečaj 50 €; svečana večera 70 €. U kotizaciju su uključeni: knjiga abstrakata, koktel dobrodošlice, čaj i kava u stankama, ručak u stankama, članarina za EAPM za 2010–2011 godinu, jednogodišnja pretplata za časopis »Maternal Fetal & Neonatal Medicine«.

**Informacije i prijava** na [www.european-association-perinatal-medicine.org](http://www.european-association-perinatal-medicine.org) / XXII european congress